

Sakubitril/walsartan dla pacjenta z ostrą niewydolnością serca z obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory w okresie przedwypisowym – im wcześniej, tym lepiej

Sacubitril/valsartan predischarge for patient in acute heart failure with reduced ejection fraction of left ventricle – the earlier, the better

Małgorzata Lelonek 

Zakład Kardiologii Nieinwazyjnej Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

Streszczenie

Stanowisko eksperckie Asocjacji Niewydolności Serca Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego z 2019 roku wskazuje, że rozpoczęcie terapii lekiem sakubitril/walsartan można rozważyć zamiast inhibitora konwertazy angiotensyny (ACE) czy antagonisty receptora AT_1 dla angiotensyny II u chorych hospitalizowanych z powodu ostrej niewydolności serca z obniżoną frakcją wyrzutową (HFrEF) (*de novo* lub zaostrzenia przewlekłej HF) w celu poprawy rokowania w okresie krótkoterminowym i ułatwienia prowadzenia leczenia (uniknięcie leczenia inhibitorem ACE z zasadą zwiększania dawek i zamiany na antagonistę receptora AT_1 dla angiotensyny II i inhibitora neprylizyny [ARNI]). Stanowisko to opiera się na wynikach dwóch opublikowanych badań – TRANSITION oraz PIONEER-HF. W poniższym artykule przedstawiono dane z tych badań.

Słowa kluczowe: sakubitril/walsartan, ostra niewydolność serca, HFrEF, okres przedwypisowy

Folia Cardiologica 2019; 14, 5: 510–515

Od ogłoszenia ostatnich wytycznych Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC, *European Society Cardiology*) dotyczących niewydolności serca (HF, *heart failure*) w 2016 roku pojawiły się nowe dane pochodzące z kolejnych badań z zastosowaniem leku sakubitril/walsartan, wskazujące na korzyści kliniczne z terapii tym lekiem w coraz szerszej populacji chorych z niewydolnością serca z obniżoną frakcją wyrzutową (HFrEF, *heart failure with reduced ejection fraction*).

Badanie TRANSITION jest wieloośrodkowym, randomizowanym badaniem prowadzonym metodą otwartej próby w grupach równoległych służącym porównaniu dwóch sposobów leczenia sakubitrilem/walsartanem u pacjentów z HFrEF hospitalizowanych z powodu epizodu ostrej niewydolności serca (AHF, *acute heart failure*) [1]. Celem tego

badania było wykazanie bezpieczeństwa zastosowania sakubitrilu/walsartanu i tolerancji wczesnego włączenia leku u pacjentów hospitalizowanych z powodu ostrej HFrEF, którzy zostali ustabilizowani hemodynamicznie. Do badania włączeni byli pacjenci zarówno z występującą wcześniej lub nowo rozpoznaną (*de novo*) HF.

Badanie było prowadzone wśród pacjentów przyjmujących przed przyjęciem do szpitala inhibitor konwertazy angiotensyny (ACE, *angiotensin-converting enzyme*) lub antagonistę receptora AT_1 dla angiotensyny II (ARB, *angiotensin II type 1 receptor blocker*) w dowolnej dawce lub nieleczonych wcześniej inhibitorem ACE/ARB.

Kryteria włączenia do badania TRANSITION przedstawiono w tabeli 1.

Adres do korespondencji: prof. dr hab. n. med. Małgorzata Lelonek FESC, FHFA, Zakład Kardiologii Nieinwazyjnej, Katedra Chorób Wewnętrznych i Kardiologii, Uniwersytet Medyczny w Łodzi, ul. Żeromskiego 113, 90-549 Łódź, tel. 42 639 35 71, faks 42 639 37 30, e-mail: malgorzata.lelonek@umed.lodz.pl

Tabela 1. Kryteria włączenia do badania TRANSITION (źródło [1])

Meżczyźni lub kobiety w wieku ≥ 18 lat
Hospitalizowani z powodu epizodu AHF uznanego za rozpoznanie zasadnicze
Rozpoznanie HF II–IV klasy wg NYHA i obniżona EF w badaniach przesiewowych
LVEF $\leq 40\%$ w badaniach przesiewowych*
Pacjenci, u których nie stosowano dożylnych leków rozszerzających naczynia (z wyjątkiem azotanów) ani dożylnych leków inotropowych w okresie od wystąpienia AHF do randomizacji
Ustabilizowani (podczas hospitalizacji) od ≥ 24 h, którzy spełniali następujące kryteria:
<ul style="list-style-type: none"> • brak potrzeby dożylnego podawania diuretyków w okresie ostatnich 24 h • SBP ≥ 110 mm Hg od ≥ 6 h poprzedzających randomizację
Spełnianie 1 z następujących kryteriów:
<ul style="list-style-type: none"> • przyjmowanie inhibitora ACE lub ARB w dowolnej dawce przed przyjęciem do szpitala • nieleczenie wcześniej inhibitorem ACE/ARB oraz nieleczenie inhibitorem ACE/ARB w okresie ≥ 4 tyg. poprzedzających przyjęcie

*Jeśli nie oceniono w badaniach przesiewowych, to wynik EF $\leq 40\%$ w dowolnym pomiarze wykonanym lokalnie w okresie ostatnich 12 miesięcy; AHF (*acute heart failure*) – ostra niewydolność serca; HF (*heart failure*) – niewydolność serca; NYHA – *New York Heart Association*; EF (*ejection fraction*) – frakcja wyrzutowa; LVEF (*left ventricular ejection fraction*) – frakcja wyrzutowa lewej komory; SBP (*systolic blood pressure*) – skurczowe ciśnienie tętnicze; ACE (*angiotensin-converting enzyme*) – konwertaza angiotensyny; ARB (*angiotensin II type 1 receptor blocker*) – antagonist receptoru AT₁ dla angiotensyny II

Oceniano dwie strategie rozpoczęcia terapii lekiem sakubitril/walsartan:

- co najmniej 12 godzin przed wypisaniem ze szpitala (*predischarge*) oraz
- 1–14 dni po wypisaniu ze szpitala (*postdischarge*).

Pierwszorzędowym punktem końcowym było osiągnięcie dawki docelowej sakubitrilu/walsartanu 97/103 mg 2 razy/dobę w 10. tygodniu po randomizacji w grupach, w których leczenie włączono przed wypisaniem i po wypisaniu ze szpitala.

Drugorzędowe punkty końcowe stanowiły:

- osiągnięcie i utrzymanie dawki sakubitrilu/walsartanu 49/51 mg lub 97/103 mg 2 razy/dobę przez co najmniej 2 tygodnie prowadzące do 10. tygodnia po randomizacji (niezależnie od wcześniejszego czasowego przerwania terapii lub zmniejszenia dawki w okresie leczenia);
- osiągnięcie i utrzymanie dowolnej dawki sakubitrilu/walsartanu przez co najmniej 2 tygodnie prowadzące do tygodnia 10. po randomizacji;
- odstawienie sakubitrilu/walsartanu na stałe z powodu działań niepożądanych w 10-tygodniowym okresie obserwacji.

Charakterystykę populacji badania TRANSITION przedstawiono w tabeli 2.

Pierwszorzędowy i drugorzędowy punkty końcowe dotyczące dawki leku osiągnięto u porównywalnego odsetka pacjentów, u których leczenie włączono przed

Tabela 2. Charakterystyka populacji badania TRANSITION (źródło [1])

Oceniane parametry	Przed wypisaniem n = 497	Po wypisaniu n = 496	Ogółem n = 993
Wiek (średnia) [lata]	66,7	66,9	66,8
Płeć męska, n (%)	372 (74,8)	373 (75,2)	745 (75,0)
Rasa biała, n (%)	484 (97,4)	480 (96,8)	964 (97,1)
BMI [kg/m ²], mediana (min.–maks.)	27,9 (17,6–58,8)	28,8 (17,1–80,9)	28,4 (17,1–80,9)
LVEF (%), średnia \pm SD	28,63 \pm 7,49	28,94 \pm 7,62	28,79 \pm 7,55
Klasa wg NYHA			
Klasa I, n (%)	0 (0,0)	3 (0,6)	3 (0,3)
Klasa II, n (%)	321 (64,6)	315 (63,5)	636 (64,0)
Klasa III, n (%)	167 (33,6)	172 (34,7)	339 (34,1)
Klasa IV, n (%)	7 (1,4)	5 (1,0)	12 (1,2)
SBP [mm Hg], średnia \pm SD	124 \pm 13,7	124 \pm 14,1	124 \pm 13,9
eGFR [ml/min/1,73 m ²], średnia \pm SD	62 \pm 20,5	62 \pm 19,4	62 \pm 20,0
HF o etiologii niedokrwiennej, n (%)	219 (44,1)	239 (48,2)	458 (46,1)

n – liczba pacjentów; BMI (*body mass index*) – wskaźnik masy ciała; LVEF (*left ventricular ejection fraction*) – frakcja wyrzutowa lewej komory; SD (*standard deviation*) – odchylenie standardowe; NYHA – *New York Heart Association*; SBP (*systolic blood pressure*) – skurczowe ciśnienie tętnicze; eGFR (*estimated glomerular filtration rate*) – szacowany współczynnik filtracji kłębuszkowej; HF (*heart failure*) – niewydolność serca

wypisaniem ze szpitala i po wypisaniu, niezależnie od leczenia przez hospitalizację (inhibitor ACE lub ARB, bez leczenia inhibitorem ACE/ARB). U około połowy pacjentów z HFrEF ustabilizowanych po epizodzie AHF osiągnięto dawkę docelową wynoszącą 97/103 mg sakubitrylu/walsartanu 2 razy/dobę w tygodniu 10. Ponad 86% pacjentów w obu grupach przyjmowało dowolną dawkę leku przez 2 tygodnie lub dłużej, bez przerw w leczeniu w trakcie 10 tygodni obserwacji.

Lek był dobrze tolerowany; najczęstszym działaniem niepożądanym było niedociśnienie, które występowało u 12,1% chorych poddanych strategii *predischarge* i u 9% poddanych strategii *postdischarge* ($p = 0,123$). Z powodu działań niepożądanych leczenie przerwano na stałe u 7,3% chorych oraz u 4,9%, odpowiednio w grupach *pre-* i *postdischarge* ($p = 0,117$).

W badaniu TRANSITION udokumentowano, że włączenie sakubitrylu/walsartanu wcześniej po epizodzie AHF w trakcie hospitalizacji lub krótko po wypisaniu ze szpitala było wykonalne i dobrze tolerowane u szerokiej populacji pacjentów z HFrEF.

W badaniu TRANSITION wśród pacjentów rozpoczynających leczenie sakubitrylem/walsartanem ***predischarge*** stwierdzono istotne obniżenie o 28% stężeń N-końcowego fragmentu propeptydu natriuretycznego typu B (NT-proBNP, *N-terminal pro-B-type natriuretic peptide*) liczone jako średnia geometryczna [GMR *geometric mean ratio*] w momencie wypisania w porównaniu z punktem początkowym (0,718; 95-proc. przedział ufności [CI, *confidence interval*]: 0,677–0,762; $p < 0,0001$) [2]. Natomiast w grupie pacjentów ***postdischarge***, którzy byli początkowo leczeni lekami stanowiącymi standardową terapię w HFrEF, nie wykazano istotnych zmian stężenia NT-proBNP (GMR 0,966; 95% CI: 0,905–1,031; $p = 0,293$). W momencie wypisu pacjenta ze szpitala różnica między analizowanymi grupami chorych (*predischarge* vs. *postdischarge*) była istotna statystycznie dla stężenia NT-proBNP ($p < 0,001$). Rozpoczęcie stosowania sakubitrylu/walsartanu w szpitalu wiązało się również

z istotnym obniżeniem stężeń wysokoczułej troponiny T (hsTnT, *high-sensitivity troponin T*) od punktu początkowego do wypisania ze szpitala dla chorych *predischarge*, lecz nie dla chorych *postdischarge* na standardowej terapii HFrEF. Dalsze obniżenie od punktu początkowego stwierdzono w obu badanych grupach dla obu biomarkerów w tygodniach 4. oraz 10. i nie było istotnych różnic pomiędzy grupami *predischarge* oraz *postdischarge* [2].

Rozpoczęcie terapii lekiem sakubitryl/walsartan w okresie przedwypisowym u pacjentów hospitalizowanych z powodu AHF po uzyskaniu stabilizacji hemodynamicznej wiąże się z wczesną i długotrwałą poprawą dotyczącą biomarkerów naprężenia ścian serca oraz uszkodzenia mięśnia sercowego, wskazując na patofizjologiczne korzyści w szerokiej grupie osób z HFrEF.

Kolejnym badaniem z zastosowaniem sakubitrylu/walsartanu w populacji chorych z AHF jest PIONEER-HF [3]. Najważniejsze kryteria włączenia do tego badania obejmowały:

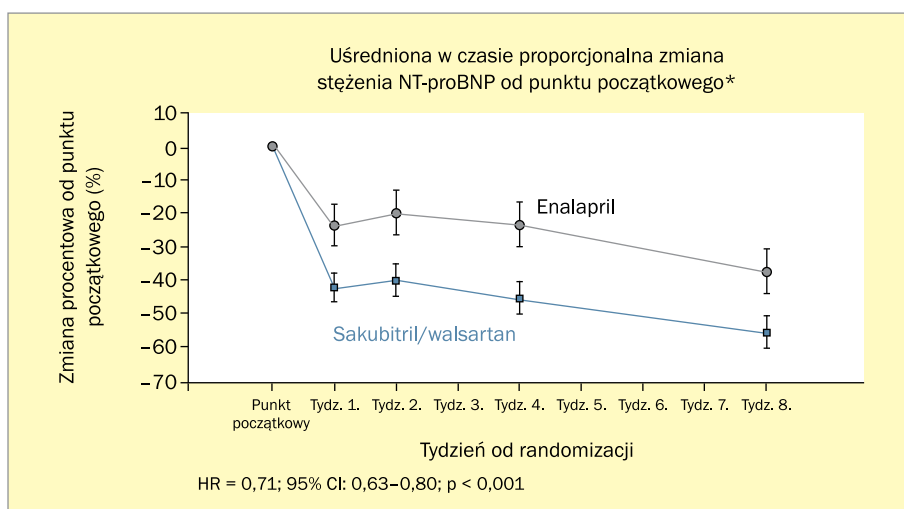
- hospitalizację z powodu AHF (*de novo* ok. 1/3 populacji, 2/3 populacji zaostrzenie przewlekłej HF);
- LVEF nieprzekraczająca 40% w ostatnich 6 miesiącach;
- stężenie NT-proBNP nie mniejsze niż 1600 pg/ml lub peptydu natriuretycznego typu B (BNP, *B-type natriuretic peptide*) nie mniejsze niż 400 pg/ml;
- stabilizacja hemodynamiczna podczas hospitalizacji definiowana jako:
 - skurczowe ciśnienie tętnicze (SBP, *systolic blood pressure*) większe lub równe 100 mm Hg w ostatnich 6 godzinach; bez objawowego niedociśnienia tętniczego,
 - niezwiększanie dawek dożylnych leków moczopędnych w ostatnich 6 godzinach,
 - niestosowanie dożylnych leków rozszerzających naczynia w ostatnich 6 godzinach,
 - niestosowanie dożylnych leków inotropowych w ostatnich 24 godzinach.

Charakterystykę populacji zawarto w tabeli 3.

Tabela 3. Charakterystyka populacji badania PIONEER-HF (źródło [3])

Oceniany parametr	Sakubitryl/walsartan (n = 440)	Enalapril (n = 441)
Wiek (lata)	61 (50,5–71)	63 (54–72)
Kobiety (%)	25,7	30,2
Rasa czarna (%)	35,9	35,8
Wcześniejsze rozpoznanie HF (%)	67,7	63,0
LVEF (%), mediana (25., 75.)	24 (18–30)	25 (20–30)
Skurczowe ciśnienie tętnicze, mediana (25., 75.) [mm Hg]	118 (110–133)	118 (109–132)
Stężenia NT-proBNP, mediana (25., 75.) [pg/ml] w momencie randomizacji	2883 (1610–5403)	2536 (1363–4917)
Leczenie inhibitorem ACE/ARB (%)	47,3	48,5
Leki blokujące aktywność receptorów beta-adrenergicznych (%)	59,6	59,6

n – liczba pacjentów; HF (*heart failure*) – niewydolność serca; LVEF (*left ventricular ejection fraction*) – frakcja wyrzutowa lewej komory; ACE (*angiotensin-converting enzyme*) – konwertaza angiotensyny; NT-proBNP (*N-terminal pro-B-type natriuretic peptide*) – N-końcowy fragment propeptydu natriuretycznego typu B; ARB (*angiotensin II type 1 receptor blocker*) – antagonist receptoru AT₁ dla angiotensyny II



Rycina 1. Wyniki badania PIONEER-HF w zakresie pierwszorzędnego punktu końcowego (na podstawie [3]); *procentowa (%) zmiana od punktu początkowego do średniej wartości w tygodniach 4. i 8.; NT-proBNP (*N-terminal pro-B-type natriuretic peptide*) – N-końcowy fragment peptydu natriuretycznego typu B; HR (*hazard ratio*) – współczynnik ryzyka; CI (*confidence interval*) – przedział ufności

Komparatorem w tym badaniu, podobnie jak w PARADIGM-HF, był enalapril w dawce 10 mg podawany 2 razy/dobę. Obserwacja obejmowała 8 tygodni.

W badaniu PIONEER-HF oceniano:

- **pierwszorzędowy punkt końcowy** – uśrednioną w czasie proporcjonalną zmianę stężenia NT-proBNP od punktu początkowego do tygodni 4. i 8.;
- **bezpieczeństwo terapii:**
 - pogorszenie czynności nerek,
 - hiperkaliemię,
 - objawowe niedociśnienie tętnicze,
 - obrzęk naczynioruchowy;
- **eksploracyjne kliniczne miary oceny: złożony punkt końcowy** obejmujący poważne zdarzenia kliniczne: zgon, hospitalizację z powodu HF, konieczność wszczęcia systemu wspomagającego czynność lewej komory (LVAD, *left ventricular assist device*) lub umieszczenie na liście osób oczekujących na przeszczepienie serca.

W trakcie 8 tygodni obserwacji dla chorych leczonych lekiem sakubitril/walsartan udokumentowano wczesne oraz istotnie większe obniżenie stężenia NT-proBNP (ryc. 1) oraz redukcję wystąpienia złożonego punktu końcowego obejmującego poważne zdarzenia kliniczne w porównaniu do chorych leczonych enalaprilem (ryc. 2) [3].

Lek był dobrze tolerowany; spośród działań niepożądanych najczęściej zarejestrowano objawowe niedociśnienie tętnicze (15% leczonych sakubitrilem/walsartanem vs. 12,7% leczonych enalaprilem), pogorszenie czynności nerek (13,6% leczonych sakubitrilem/walsartanem vs. 14,7% leczonych enalaprilem) oraz hiperkaliemię (11,6%

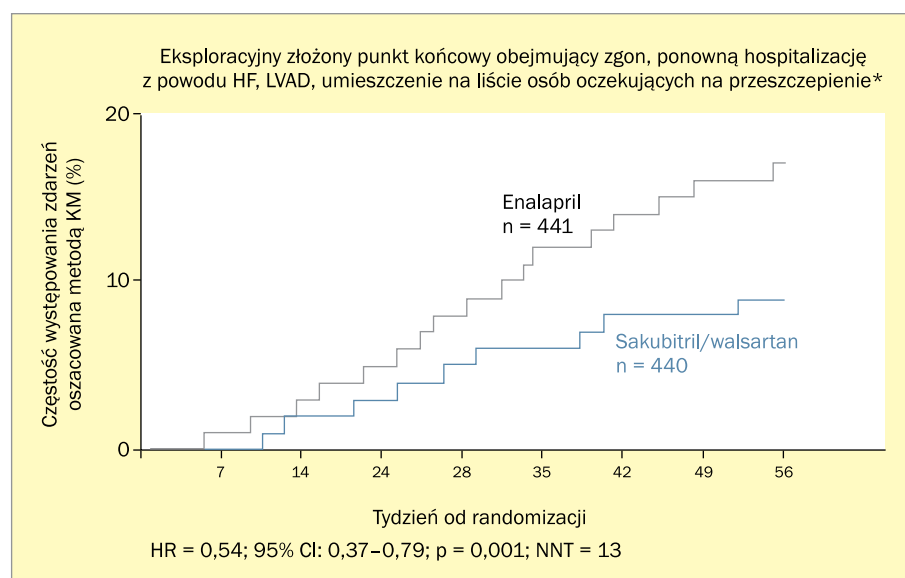
leczonych sakubitrilem/walsartanem vs. 9,6% leczonych enalaprilem) i epizody obrzęku naczynioruchowego u pojedynczych chorych (0,2% leczonych sakubitrilem/walsartanem vs. 1,4% leczonych enalaprilem).

Rozpoczęcie terapii lekiem sakubitril/walsartan w okresie przedwypisowym u pacjentów hospitalizowanych z powodu AHF po uzyskaniu stabilizacji hemodynamicznej jest bezpieczne i wpływa korzystnie na obniżenie biomarkerów naprężenia ścian serca oraz zmniejsza ryzyko wystąpienia poważnych zdarzeń klinicznych.

Mimo ograniczeń obu badań, które zostały omówione w oryginalnych publikacjach, wyniki badań TRANSITION i PIONEER-HF stanowią podstawę do rozszerzenia zastosowań leku sakubitril/walsartan w HFrEF.

Podsumowanie

Wyniki badań TRANSITION oraz PIONEER-HF udokumentowały korzyści z rozpoczęcia terapii lekiem sakubitril/walsartan dla pacjentów z HFrEF będących w okresie przedwypisowym z powodu AHF. Okres przedwypisowy oraz pierwsze miesiące po zakończeniu hospitalizacji z powodu AHF należą do *vulnerable phase*. *Vulnerable phase* charakteryzuje się wysokim ryzykiem zgonów, rehospitalizacji z powodu zaostrzeń HF oraz nadmierną aktywacją neurohormonalną [4, 5]. Zgodnie z protokołem badań, by **rozpocząć terapię lekiem sakubitril/walsartan, konieczne jest uzyskanie stabilności hemodynamicznej pacjenta podczas hospitalizacji, tj. przez co najmniej 6 godzin bez podaży dożylnych leków moczopędnych i rozszerzających naczynia oraz 24 godziny bez podawania**



Rycina 2. Wyniki badania PIONEER-HF w zakresie eksploracyjnego złożonego punktu końcowego (na podstawie [3]); *za częstość występowania eksploracyjnego punktu końcowego, obejmującego poważne zdarzenia kliniczne, odpowiadało obniżenie ryzyka zgonu oraz częstości ponownych hospitalizacji z powodu niewydolności serca (HF, *heart failure*); LVAD (*left ventricular assist device*) – system wspomagający czynność lewej komory; HR (*hazard ratio*) – współczynnik ryzyka; CI (*confidence interval*) – przedział ufności; NNT (*number needed to treat*) – liczba osób, którą trzeba leczyć, aby uniknąć jednego zdarzenia; n – liczba pacjentów

dożylnych leków inotropowych, dodatkowo z SBP wynoszącym co najmniej 100 mm Hg bez objawowego niedociśnienia tętniczego.

Wyniki badań TRANSITION oraz PIONEER-HF uwzględniono w stanowisku eksperckim Asocjacji Niewydolności Serca ESC z 2019 roku [6], w którym wskazuje się, że rozpoczęcie terapii lekiem sakubitril/walsartan można rozważyć zamiast inhibitora ACE czy ARB u chorych hospitalizowanych z ostrymi objawami HF (*de novo* lub zaostrzenie przewlekłej HF) w celu poprawy rokowania w okresie krótkoterminowym i ułatwienia prowadzenia

leczenia (uniknięcie leczenia inhibitorem ACE z zasadą zwiększania dawek i zamiany na antagonistę receptora AT₁ dla angiotensyny II i inhibitora neprylizyny [ARNI, *angiotensin receptor neprilysin inhibitor*]). Rozpoczęcie terapii lekiem sakubitril/walsartan nie wymaga oznaczenia NT-proBNP, ponieważ chory w okresie przedwypisowym należy do grupy wysokiego ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych.

Konflikt interesów

Udział w badaniach klinicznych z LCZ696.

Abstract

Based on results of trials TRANSITION and PIONEER-HF the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology reported an expert consensus 2019 that the initiation of sacubitril/valsartan rather than an angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors or an angiotensin II type 1 receptor blocker may be considered for patients hospitalized with new-onset heart failure with reduced ejection fraction (HFrEF) or decompensated chronic HFrEF to reduce the short-term risk of adverse events and to simplify management by avoiding the need to titrate ACE inhibitors first and then switch to angiotensin receptor neprilysin inhibitor (ARNI). The paper described the new data from the two trials TRANSITION and PIONEER-HF.

Key words: sacubitril/valsartan, acute heart failure, HFrEF, predischARGE

Folia Cardiologica 2019; 14, 5: 510–515

Piśmiennictwo

1. Wachter R, Senni M, Belohlavek J, et al. TRANSITION Investigators. Initiation of sacubitril/valsartan in haemodynamically stabilised heart failure patients in hospital or early after discharge: primary results of the randomised TRANSITION study. *Eur J Heart Fail.* 2019; 21(8): 998–1007, doi: [10.1002/ehf.1498](https://doi.org/10.1002/ehf.1498), indexed in Pubmed: [31134724](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31134724/).
2. Pascual-Figal D, Senni M, Belohlavek J, et al. Short-term effect on cardiac biomarkers of initiation of sacubitril/valsartan in hospitalized patients with heart failure and reduced ejection fraction: results of the TRANSITION study. Poster [Su2183] presented at AHA Congress 2018, Chicago, USA.
3. Velazquez EJ, Morrow DA, DeVore AD, et al. PIONEER-HF Investigators. Angiotensin-neprilysin inhibition in acute decompensated heart failure. *N Engl J Med.* 2019; 380(6): 539–548, doi: [10.1056/NEJMoa1812851](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1812851), indexed in Pubmed: [30415601](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30415601/).
4. Matyjas K, Lelonek M. Pacjent z niewydolnością serca w okresie vulnerable phase. *Folia Cardiol.* 2018; 13(1): 71–78, doi: [10.5603/fc.2018.0014](https://doi.org/10.5603/fc.2018.0014).
5. Greene SJ, Fonarow GC, Vaduganathan M, et al. The vulnerable phase after hospitalization for heart failure. *Nat Rev Cardiol.* 2015; 12(4): 220–229, doi: [10.1038/nrcardio.2015.14](https://doi.org/10.1038/nrcardio.2015.14), indexed in Pubmed: [25666406](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25666406/).
6. Seferovic PM, Ponikowski P, Anker SD, et al. Clinical practice update on heart failure 2019: pharmacotherapy, procedures, devices and patient management. An expert consensus meeting report of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail.* 2019 [Epub ahead of print], doi: [10.1002/ehf.1531](https://doi.org/10.1002/ehf.1531), indexed in Pubmed: [31129923](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31129923/).